

Дисфункция трансплантата печени, обусловленная инфекцией гепатита С

В.Е. Сюткин, О.И. Андрейцева, А.В. Чжао

НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва; кафедра трансплантологии и искусственных органов МГМСУ

Контакты: Владимир Евгеньевич Сюткин vsyutkin@rambler.ru

Цель исследования — изучение характера послеоперационного течения инфекции, вызванной вирусом гепатита С (HCV), и выявление факторов, влияющих на прогноз болезни трансплантата.

Материалы и методы. Проанализированы данные о течении возвратной HCV-инфекции у 38 реципиентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени (ОТП) в Московском центре трансплантации печени за период с сентября 2000 по сентябрь 2010 г., переживших ранний послеоперационный период и не включенных в международные клинические испытания.

Результаты. Возврат HCV-инфекции после ОТП наблюдался у всех больных, у которых РНК HCV присутствовала в крови до ОТП. В первый год после ОТП течение возвратной HCV-инфекции могло быть латентным или проявляться активным гепатитом. Активный прогрессирующий гепатит чаще развивался при наличии сопутствующей патологии трансплантата и/или при проведении пульс-терапии метилпреднизолоном. Независимо от течения HCV-инфекции (латентное, активное) гистологические признаки серьезного поражения печени к концу первого года после ОТП наблюдались у 3/4 больных, причем в 19% случаев имел место формирующийся цирроз печени. У большинства (5 (63%) из 8), больных, у которых в первый год после ОТП течение возвратной HCV-инфекции было латентным, к концу 2-го года после ОТП развивался активный прогрессирующий гепатит, который в отсутствие эффективной противовирусной терапии привел к смерти 2 (25%) из 8 больных, наблюдавшихся более 3 лет после ОТП. Фиброзирующий холестатический гепатит наблюдался нами в 5% случаев возвратной HCV-инфекции и привел к ретрансплантации печени или смерти пациентов.

Заключение. Возврат HCV-инфекции после ОТП наблюдался у всех больных, у которых РНК HCV присутствовала в крови до операции. Характер течения возвратной HCV-инфекции в первый год после ОТП зависел от сопутствующей патологии трансплантата печени и ее лечения. У большинства больных к концу 2-го года после ОТП развивался активный прогрессирующий гепатит.

Ключевые слова: трансплантация печени, дисфункция трансплантата, гепатит С, возвратная инфекция

Liver graft dysfunction due to hepatitis C infection

V.E. Syutkin, O.I. Andreitseva, A.V. Chzhao

N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow;

Department of Transplantology and Artificial Organs, Moscow State University of Medicine and Dentistry

We analyzed natural history of recurrent HCV-infection after cadaveric liver transplantation (LTx) in 38 cases. The mean follow-up time was 23.8 (95% CI, 18.4; 29.2) mo after LTx. There were latent course in 19 pts, and active hepatitis in another 19 pts in the 1st post-LTx year. Active hepatitis has been associated with CMV-infection, acute cellular rejection and methylprednisolon pulse-therapy. Liver biopsy had shown advanced fibrosis or cirrhosis in 19% cases independently on latent or active course. In 5 out of 8 pts with latent course of HCV-infection in the 1st y., the active hepatitis developed up to the end of the 2nd y. FU. Two cases of fibrosing cholestatic hepatitis resulted in the death or retransplantation. Two cases of unusual course of recurrent HCV-infection described (i.e. fulminant liver failure without cholestasis).

Key words: liver transplantation, graft dysfunction, hepatitis C, recurrent infection

Терминальные стадии хронического гепатита (ХГ) С (цирроз, гепатоцеллюлярный рак — ГЦР) служат ведущими причинами трансплантации печени (ТП) в США и Европе [1]. В последние годы в России также наблюдается рост числа реципиентов, которым проведена ТП в связи с осложнениями гепатита С. Реинфекция трансплантата наблюдается у всех реципиентов, у которых до ТП присутствовала РНК вируса гепатита С (HCV) в крови [2]. В раннем пост-трансплантационном периоде выживаемость реципиентов с возвратной HCV-инфекцией такая же, как

и в группах реципиентов, перенесших ТП по другим причинам. Возвратная HCV-инфекция приводит к развитию ХГ по крайней мере у половины реципиентов в течение первого года после ТП и практически в 100% случаев в течение ближайших 5 лет, причем в 30% случаев к этому времени формируется цирроз печеночного трансплантата [1, 3–5]. Выживаемость реципиентов, перенесших трансплантацию в связи с терминальными стадиями ХГ С, таким образом, значительно ниже, чем реципиентов без HCV [6]. В ряде случаев возвратная HCV-инфекция течет агрессивно и

быстро приводит к потере трансплантата, в других случаях активность аминотрансфераз длительно сохраняется нормальной. С целью уточнить характер послеоперационного течения гепатита С и выявить факторы, влияющие на прогноз болезни трансплантата, мы проанализировали течение возвратной HCV-инфекции в группе реципиентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени (ОТП) в Московском центре трансплантации печени (ЦТП) за период с сентября 2000 по сентябрь 2010 г., переживших ранний послеоперационный период и не включенных в международные клинические испытания.

Материалы и методы

Изучены данные 40 пациентов (29 мужчин и 11 женщин), перенесших ОТП в связи с терминальными стадиями ХГ С, длительность наблюдения за которыми после ОТП превышала 2 мес. Средний возраст на момент ОТП составил 49,1 года (95% доверительный интервал — ДИ: 46,1 — 52,1). Средняя длительность наблюдения за пациентами этой группы после ОТП составила 23,8 мес (95% ДИ 18,4 — 29,2).

У 17 пациентов из этой группы ОТП проведена по поводу ГЦР на фоне цирроза печени (ЦП), у остальных 23 пациентов показанием к ОТП явился вирусный ЦП. Возраст оперированных пациентов с ГЦР или без такового не различался: $51,1 \pm 9,6$ года и $47,6 \pm 9,0$ года соответственно. Не было выявлено статистически значимых различий в тяжести заболевания печени, оцененной согласно классификации Чайлда-Пью, между группами пациентов с ГЦР и без ГЦР до ОТП: $9,2 \pm 1,95$ и $12 \pm 1,5$ соответственно. За время наблюдения в отдаленном посттрансплантационном периоде (ОПП) умерли 6 из 17 пациентов, имевших ГЦР, и 8 из 23 пациентов без ГЦР (в 2 случаях после ретрансплантации).

Согласно принятому в ЦТП протоколу все реципиенты после 3 мес послеоперационного периода получали монокомпонентную иммуносупрессию ингибитором кальциневрина. Циклоспорин А получали 19, такролимус — 21 реципиент. В 1 случае в связи с прогрессированием ГЦР циклоспорин был заменен на рапамицин, однако в связи с трудностями определения концентрации этого препарата в крови после развития острого клеточного отторжения (ОКО) рапамицин был заменен на такролимус.

Результаты

Варианты течения и гистологические проявления возвратной HCV-инфекции в первый год после ОТП. Рецидив репликации HCV после ОТП через 1–3 мес наступил у всех 39 наблюдавшихся нами больных, у которых до ОТП определялась РНК HCV в крови (у 1 пациентки до ОТП репликация HCV отсутствовала). После реинфекции нами наблюдалось 3 различных клинических варианта течения возвратной HCV-инфекции.

Первый вариант посттрансплантационной динамики функциональных печеночных проб (ФПП) наблюдался нами у 11 из 39 больных (8 мужчин и 3 женщины). Вскоре после ОТП высокая активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), обусловленная ишемическими и реперфузионными повреждениями (ИРП), нормализовалась. Однако начиная со 2-го месяца после ОТП активность аминотрансфераз вновь увеличивалась в 2–7 раз по отношению к верхней границе нормы (ВГН) и сохранялась высокой в течение последующих 1–3 мес. Увеличение активности АЛТ и АСТ могло сопровождаться минимальным (< 25 мкмоль/л) увеличением содержания билирубина, или содержание билирубина в крови оставалось в пределах нормы. Если других причин для развития дисфункции трансплантата печени — цитомегаловирусная (CMV) инфекция, ОКО, билиарные осложнения — в этот период не было, через 1–3 мес активность аминотрансфераз или полностью нормализовалась на длительный период времени, или сохранялась умеренно повышенной (до 1,5–2 норм). Такой вариант клинического течения можно условно назвать *острым вирусным гепатитом (ОВГ) трансплантата с последующим латентным течением HCV-инфекции*.

Длительность наблюдения за больными этой группы составила от 5 до 71 мес (медиана 27 мес). У 7 пациентов из этой группы в течение первого года после ОТП проводилось гистологическое исследование ткани печени, в ряде случаев неоднократное. Признаки хронического активного гепатита (индекс гистологической активности (ИГА) 10–14 баллов) выявлены у 5 из них, в том числе у 2 с нарушением долькового строения. Одна пациентка из этих 2 умерла от декомпенсированного ЦП в исходе ХГ С трансплантата после двух неудачных попыток противовирусной терапии (ПВТ) через 6 лет после ОТП. Другая пациентка умерла через 14 мес от причин, не связанных с возвратом HCV-инфекции. В 2 других случаях при биопсии печени, проведенной через 3 и 6 мес после ОТП, найдены признаки ХГ низкой степени активности и стеатоз.

Четырем пациентам из 11 с указанным течением возвратной HCV-инфекции биопсия печени не проводилась. Один из них умер через 5 мес после ОТП от рецидива ГЦР, другой умер через 26 мес после ОТП от пневмонии. Последний пациент не отличался высокой приверженностью к наблюдению и лечению, нерегулярно являлся на амбулаторный прием, по-видимому, возобновил прием алкоголя. В те дни, когда в ОПП ему проводили биохимический анализ крови, показатели активности АСТ и АЛТ оставались повышенными в пределах 2 ВГН. Еще 2 пациента наблюдаются в течение 7 и 11 мес соответственно.

Мы не наблюдали сопутствующей патологии трансплантата печени (ОКО, CMV-инфекции) в течение первого года после ОТП в этой группе больных.

Другим вариантом течения возвратной HCV-инфекции в первый год после ОТП являлось развитие активного гепатита ($n=19$): у 13 пациентов — после короткого периода нормализации активности АЛТ и АСТ после ИРП, у 6 — без периода нормализации. При этом варианте течения дисфункция трансплантата сохранялась длительно (более 6 мес), до момента окончания наблюдения или до начала ПВТ. Такой вариант клинического течения можно назвать *активным прогрессирующим гепатитом*.

Медиана длительности наблюдения за пациентами этой группы составила 21 мес (нижний квартиль — 13 мес, верхний — 33 мес). Биопсия печени в первые 12 мес ОПП проводилась 15 больным. Картина хронического активного гепатита со ступенчатыми и/или мостовидными некрозами (ИГА 8–14 баллов) наблюдалась в 9 случаях, формирующийся цирроз — в 2 из них. Картина острого гепатита наблюдалась при гистологическом исследовании у 2 пациентов. У 1 из них биопсия печени была проведена через 2 мес после ОТП. Вскоре ему была назначена ПВТ, не имевшая успеха, сформировался цирроз трансплантата, и через 4,5 года после ОТП пациент скончался от печеночной недостаточности (учитывая ранние сроки после ОТП при биопсии печени и дальнейшее течение болезни, мы рассматриваем здесь это наблюдение как ХГ, несмотря на гистологическую картину острого гепатита). Причина дисфункции трансплантата у другой пациентки осталось неуточненной. Приводим это наблюдение.

Т., 42 лет. Перенесла ОТП по поводу ЦП в исходе гепатита С. До ОТП в клинической картине преобладал отечно-асцитический синдром на фоне высокой протеинурии (1–1,5 г/сут) в рамках криоглобулинемического нефрита. Портальная гипертензия умеренная. После ОТП наблюдались ИРП средней тяжести. В раннем послеоперационном периоде на фоне стандартной 3-компонентной иммуносупрессии (такролимус, преднизолон, микофенолат) развилось ОКО (5 и 8 баллов по Banff при повторных исследованиях), проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном. Рано возобновилась репликация HCV с высокой вирусемией (до 109 МЕ/мл). После короткого периода нормализации ФПП с 90-го дня после ОТП активность АЛТ вновь постепенно возрастает до 11 ВГН. Репликация вирусов герпетической группы, а также гепатитов В и D при повторных исследованиях не выявляется. К концу 4-го месяца постепенно активность АЛТ снижается, пациентка переведена на монокомпонентную иммуносупрессию такролимусом. На фоне относительного клинического благополучия через 5 мес после ОТП у пациентки внезапно появляются тошнота, многократная рвота, затем желтуха и кожный зуд. Нарастает гепатомегалия и спленомегалия, появляется асцит. При биопсии печени — картина мультилобулярных некрозов, выраженной инфильтрации без признаков ОКО. В последующие дни печень быстро уменьшается в размерах, развивается печеночная

недостаточность. При явлениях печеночной комы наступает смерть пациентки. Таким образом, причина фульминантной печеночной недостаточности, развившейся у этой больной, нами не уточнена. С учетом очень высокой вирусемии можно «спекулятивно» предполагать роль HCV-инфекции в развитии тяжелого острого гепатита без гистологических признаков фиброзирующего холестатического гепатита (ФХГ).

В 2 случаях посттрансплантационный гепатит С приобрел черты ФХГ. В 1 из них через 9 мес после ОТП была проведена успешная ретрансплантация печени. Другая пациентка умерла от печеночной недостаточности. У 2 оставшихся пациентов наблюдался субтотальный жировой гепатоз (у больного, инфицированного HCV 3-го генотипа) и токсический гепатит (у больной со стриктурой желчного анастомоза, панкреонекрозом).

У большинства больных с активным прогрессирующим течением посттрансплантационного гепатита С до его гистологической верификации наблюдалась сопутствующая патология трансплантата. Так, 10 больным были проведена пульс-терапия метилпреднизолоном по поводу предполагаемого ($n=6$) или гистологически подтвержденного ($n=4$) ОКО. У 3 пациентов была документирована CMV-инфекция, у 1 — вирус простого герпеса (HSV) 2-го типа.

И, наконец, у 8 пациентов после нормализации активности АЛТ, АСТ, повышенных вследствие ИРП ко 2–3-й неделе после ОТП, признаков дисфункции трансплантата длительно не наблюдалось, несмотря на возобновившуюся репликацию HCV. Такой вариант клинического течения возвратной инфекции HCV мы назвали *латентным*.

Продолжительность наблюдения за больными в этой группе составила от 5,5 до 46 мес после ОТП (медиана 17,6 мес). Двое пациентов умерли через 5,5 и 9,5 мес после ОТП по не связанным с гепатитом С причинам (холангиогенные абсцессы печени в 1 случае и прогрессирование ГЦР во 2-м). У 1 пациента также, по-видимому, наблюдается прогрессирование ГЦР, на что указывает постепенное увеличение уровня альфа-фетопротеина (АФП). Гистологическое исследование ткани печени проводилось в пределах первого года после ОТП 5 пациентам с нормальными показателями активности аминотрансфераз и возвратной HCV-инфекцией. В 3 случаях наблюдался активный гепатит (ИГА 6,8 и 12 баллов), приведший к формированию цирроза трансплантата к концу 2-го года после ОТП у 1 из пациентов. У другой пациентки цирроз трансплантата сформировался к концу первого года после ОТП, несмотря на нормальные показатели активности АЛТ, АСТ. В 1 случае у больного, инфицированного HCV 3-го генотипа, при биопсии печени выявлено преобладание стеатоза.

Итак, у 9 (75%) из 12 пациентов, которым выполнялась биопсия печени (у 5 из 7 больных с картиной ОВГ с последующим латентным течением и у 4 из 5

больных с изначально латентным вариантом течения HCV-инфекции) в первый год после ОТП наблюдалась картина хронического активного гепатита с выраженным фиброзом трансплантата. У 3 (25%) из этих 12 больных при гистологическом исследовании ткани печени в первый год после ОТП выявлялся формирующийся цирроз. В 1 случае длительность наблюдения за пациентом была недостаточной для оценки динамики ФПП. Пациент умер от сепсиса на 3-м месяце после ОТП.

Таким образом, независимо от клинического течения и изменения ФПП возвратная HCV-инфекция в течение первого года после ОТП привела к развитию хронического активного гепатита или ФХГ у 21 (78%) из 27 больных с проведенной биопсией, у 5 (18,5%) из них при гистологическом исследовании выявлялся формирующийся ЦП. Причем возвратная HCV-инфекция при латентном течении (с эпизодом ОВГ или без ОВГ) приводила к развитию гистологической картины хронического гепатита (75%) и цирроза (25%) в течение первого года после ОТП не менее редко, чем при активном прогрессирующем течении (67 и 13% соответственно). Активное прогрессирующее течение гепатита с быстрым развитием цирроза трансплантата или ФХГ часто было ассоциировано с такой сопутствующей патологией, как инфекция, вызванная вирусами герпетической группы, ОКО, предшествовавшей пульс-терапией метилпреднизолоном.

Течение возвратной HCV-инфекции после первого года посттрансплантационного периода. В 1 случае длительность наблюдения за пациентом была недостаточной для оценки динамики ФПП. Пациент умер от сепсиса на 3-м месяце после ОТП. Из 40 больных, перенесших ОТП по поводу терминальных стадий ХГ С, у 39, как уже упоминалось, репликация HCV возобновилась после ОТП, у 1 пациентки РНК HCV отсутствовала до ОТП. Одиннадцать больных из этой группы нами наблюдаются в течение 12–24 мес, 8 пациентов — 25–35 мес и 9 пациентов — более 36 мес.

Из 11 пациентов, длительность наблюдения за которыми составила от 1 года до 2 лет, в течение первого года после ОТП в 7 случаях отмечалось активное прогрессирующее течение гепатита, в 4 — латентное (в 2 из них — после эпизода ОВГ). Средняя длительность наблюдения за больными этой группы составила 17,1 мес (95% ДИ 14,9 — 19,2). Трех больным с активным гепатитом была инициирована ПВТ. В 2 случаях лечение завершено, 1 пациент продолжает ПВТ. Трое больных умерли от не связанных с HCV-инфекцией причин. У оставшегося пациента, длительность наблюдения за которым к настоящему времени составляет 13 мес, развилась значительная почечная недостаточность на фоне нефротоксичности, вызванной циклоспорином. Пациент переведен на комбинированное лечение циклоспорином и эверолимусом, что привело к некоторому снижению креатинина крови.

Обсуждается возможность проведения монотерапии пегилированным интерфероном.

Из 4 пациентов с латентным течением HCV-инфекции в течение первого года после ОТП в 3 случаях предпринята попытка ПВТ. В 1 случае ПВТ отменена в связи с отсутствием вирусологического ответа к 12-й неделе терапии. В другом случае после завершения 24-недельного курса ПВТ наступил рецидив. При гистологическом исследовании ткани печени выявлен жировой гепатоз. (Больной инфицирован HCV 3-го генотипа.) После завершения курса ПВТ появились признаки дисфункции трансплантата, с увеличением активности АЛТ до 6 ВГН. У 3-й пациентки к концу первого года развился ЦП, проведение ПВТ ограничивалось значительной тромбоцитопенией. ПВТ начата после некоторого увеличения числа тромбоцитов (ко времени написания статьи — 4-я неделя лечения). Судьба оставшейся пациентки с латентным течением возвратной HCV-инфекции в течение первого года после ОТП оказалась трагичной. В связи со значительной спленомегалией, приводившей к панцитопении, больной последовательно выполнены 2 процедуры эмболизации селезеночной артерии, а ввиду их неэффективности — спленэктомия. В связи с развитием тромбоза воротной вены была назначена массивная антикоагулянтная и антиагрегантная терапия. Развившийся сепсис (на фоне постинъекционной инфицированной гематомы ягодицы), затем кровоизлияние в желудочки головного мозга привели к смерти пациентки. Длительность наблюдения за этими больными недостаточна для оценки течения возвратной HCV-инфекции после первого года ОПП.

Восемь пациентов с возвратной HCV-инфекцией наблюдались нами в течение 25–35 мес. У 3 из них в первый год после ОТП течение было латентным (после эпизода ОВГ у 2 из них).

Один из этих пациентов, как уже отмечалось, умер от пневмонии через 26 мес после ОТП на фоне приема алкоголя и нерегулярных визитов в ЦТП. У другого ПВТ не проводилась, длительно сохраняется минимальное увеличение активности АЛТ (масса тела пациента 110 кг), самочувствие его хорошее, биопсия печени проводилась однократно на 8-м месяце после ОТП и выявила хронический гепатит умеренной активности (ИГА 10 баллов). В оставшемся случае ПВТ отложена до исключения прогрессирования ГЦР. (У пациента, перенесшего ОТП по поводу ЦП и ГЦР в ОПП, наблюдалось нарастание концентрации АФП, на момент подготовки материала к публикации диагностирован очаг ГЦР в трансплантате печени.)

У 5 других пациентов, с длительностью наблюдения от 25 до 35 мес, возвратная HCV-инфекция протекала в первый год после ОТП как активный прогрессирующий гепатит. Одному из них была выполнена ретрансплантация печени в связи с разви-

тием ФХГ, и в течение 6 мес после ретрансплантации печени активность АЛТ и АСТ сохранялась нормальной. В последующем, со слов родственников, пациент возобновил прием алкоголя, нерегулярно принимал иммуносупрессивные препараты, дважды госпитализировался в НИИ скорой помощи в связи с дисфункцией трансплантата. Состояние улучшалось после детоксикационной терапии и коррекции иммуносупрессии. Умер дома через 22 мес после ретрансплантации печени на фоне очередного перерыва в приеме иммуносупрессантов. В другом случае ПВТ начали через 6 мес после ОТП, что и привело к клиническому, биохимическому и гистологическому улучшению, которое сопровождалось стойким вирусологическим ответом. У 3-го пациента с активным течением гепатита ПВТ прервана через 16 нед в связи с отсутствием вирусологического ответа. В 4-м случае выявлено прогрессирование ГЦР с метастатическим поражением костей. Сохраняются признаки активного гепатита, убедительных данных, подтверждающих вовлечение трансплантата в онкологический процесс, нет. Наконец, у последнего пациента из этой группы на фоне тяжелой дисфункции трансплантата и неэффективной ПВТ быстро сформировался цирроз трансплантата. Однако в последующем наблюдалось необычное течение болезни трансплантата. Приводим это наблюдение.

Б., 61 года. 26 марта 2008 г. проведена ОТП по поводу ГЦР 2-го сегмента печени (T2N0M0), ЦП в исходе ХГ С. Иммуносупрессия 3-компонентная: такролимус, микофенолат, преднизолон. К 4-й неделе после ОТП отмечалось нарастание активности аминотрансфераз до 10 ВГН, 12 мая 2008 г. — при гистологическом исследовании ткани печени: ОКО III степени. Пульс-терапия метилпреднизолоном в дозах 1000, 500 и 500 мг в течение 3 дней. При повторной биопсии печени, проведенной через 8 дней, признаки сохраняющегося ОКО. Повторно назначена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 1000 мг внутривенно. В связи с ухудшением состояния (билирубинемия 248 мкмоль/л), проведено 2 сеанса обменного плазмафереза. На основании данных лучевых методов исследования заподозрен частичный тромбоз печеночной артерии. По результатам очередной биопсии печени, проведенной 3 июня 2008 г., гистологические признаки соответствуют острому гепатиту вирусной этиологии. РНК HCV $1,4 \times 10^9$ МЕ/мл, генотип 1b. ДНК вируса Эпштейна—Барр (EBV), герпесвирусов 1, 2, 6-го типов, CMV не обнаружены. Через 3 мес после ОТП пациент вновь был госпитализирован в связи с нарастанием уровня билирубина до 395 мкмоль/л, выраженным холестазом. Данных, подтверждающих механическую природу желтухи, не получено. На фоне консервативной терапии, активных методов детоксикации состояние несколько улучшилось, уровень билирубина снизился до 76 мкмоль/л, АЛТ до 3, АСТ до 5 ВГН. 2 сентября 2008 г. выполнена 4-я биопсия печени: картина активного гепатита, ИГА 14 баллов. 9 сентября 2008 г.

(через 6 мес после ОТП) начата ПВТ пегинтерфероном альфа-2а (180 мкг/нед), с 10-й недели присоединен рибавирин в дозе 800 мг/сут. На фоне терапии наблюдалось снижение уровня виремии до $2,2 \times 10^7$ МЕ/мл, снижение уровня билирубина до 30 мкмоль/л. Самочувствие пациента улучшилось. ПВТ переносил удовлетворительно. Однако при проведении ПВТ наблюдалось значительное увеличение активности АЛТ и АСТ до 14 ВГН. 25 февраля 2009 г. пациенту выполнена очередная (5-я) биопсия печени: хронический активный гепатит, ИГА 9 баллов, распространенная крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов. ПВТ завершена после 24 нед в связи с неэффективностью. Наконец 4 мая 2009 г. (через 14 мес после ОТП) пациенту выполнена 6-я биопсия печени: ЦП с умеренно выраженными признаками активности. Интересно, что после завершения ПВТ и перевода пациента на монокомпонентную иммуносупрессивную терапию такролимусом на протяжении 16 мес наблюдается постепенное снижение билирубинемии до нормы, активности АЛТ, АСТ до 2–3 ВГН, несмотря на сохраняющийся высокий ($5,8 \times 10^7$ МЕ/мл) уровень виремии. Поскольку пациент был трансплантирован по поводу ГЦР, интерес представляет динамика АФП: наблюдалось его снижение с 1000 МЕ/мл (май 2009 г.) до нормы к марту 2010 г. На момент проведения настоящего анализа каких-либо признаков прогрессирования ГЦР не наблюдается. Самочувствие пациента хорошее.

Восемь из 9 больных, наблюдавшихся в течение 36 мес и более, проходили ПВТ в различные сроки ОПП. (В одном случае дисфункция трансплантата с высокой активностью АЛТ и АСТ оказалась обусловлена субтотальным жировым гепатозом (НСV 3-го генотипа), наблюдение за больным затруднено в связи с отбыванием им наказания на территории другого государства.) У 3 пациентов течение возвратной НСV-инфекции в первый год после ОТП носило характер активного прогрессирующего гепатита. Один из этих больных умер после неуспешной ПВТ от декомпенсации вирусного ЦП через 4,5 года после ОТП. У другого больного ПВТ была начата на 9-м месяце после ОТП и продолжалась в течение 48 нед, сопровождаясь частичным вирусологическим ответом. Показатели активности АЛТ и АСТ сохранялись повышенными, при гистологическом исследовании, проведенном через 2,5 г. после ОТП, выявлена картина хронического гепатита умеренной активности (ИГА 9 баллов). У 3-го пациента из этой группы к 12-му месяцу после ОТП развился тяжелый гепатит, сопровождавшийся желтухой (билирубин до 160 мкмоль/л), признаками печеночно-клеточной недостаточности. После исключения других причин дисфункции трансплантата и проведения 3 сеансов альбуминового диализа начата ПВТ. Лечение оказалось успешным и привело к компенсации клинических проявлений, стойкой нормализации показателей всех ФПП, стойкому вирусологическому ответу и улучшению гистологической картины ткани печени.

В остальных 5 случаях длительного (более 36 мес) наблюдения за больными в ОПП возвратная HCV-инфекция в первый год протекала латентно (с кратковременным эпизодом ОВГ в первые месяцы после ОТП в 4 наблюдениях). В 1 случае удалось получить стойкий вирусологический ответ после курса ПВТ. У остальных 4 больных течение HCV-инфекции приобрело характер активного прогрессирующего гепатита через 1,5–2 года после ОТП.

В 1 случае активный гепатит с повышением АЛТ до 10 ВГН развился после ОКО, в остальных случаях причины изменения характера течения болезни со значительным увеличением активности АЛТ не очевидны. Одна пациентка умерла через 6 лет после ОТП от декомпенсированного ЦП после 2 курсов неэффективной ПВТ. В другом случае пациент также получил 2 курса ПВТ по 24 нед (HCV 3-го генотипа). Показатели ФПП нормализовались после начала каждого из курсов ПВТ, но стойкий вирусологический ответ был получен только после 2-го курса. У 2 оставшихся пациентов также наблюдалась быстрая нормализация ФПП после начала ПВТ, однако после завершения лечения наблюдался вирусологический рецидив.

Гистологические проявления и клинические исходы возвратной HCV-инфекции после первого года ОПП представлены в таблице.

Итак, за время наблюдения 5 (13%) из 39 больных с возвратной HCV-инфекцией утратили трансплантат в связи с печеночной недостаточностью, вызванной гепатитом С. В 2 случаях наблюдался ФХГ, приведший к смерти 1 пациентки через 3,5 мес и ретрансплантации через 9 мес после ОТП в другом случае. Два пациента умерли от декомпенсированного цирроза трансплантата через 4,5 и 6 лет после ОТП. Наконец, в 1 случае, у пациентки развилась фульминантная печеночная недостаточность на фоне очень

высокой репликации HCV, других причин для которой не найдено.

При оценке методом Каплана–Майера общая выживаемость больных с возвратной HCV-инфекцией, переживших ранний послеоперационный период (2 мес), в течение 3 лет составила 66%, а в течение 5 лет — 44% (см. рисунок).

Обсуждение

Несмотря на универсальный характер возврата HCV-инфекции после ОТП, клиническая картина вызванной этой инфекцией патологии трансплантата различна. По характеру послеоперационного течения возвратной HCV-инфекции разные авторы выделяют 3–4 варианта. Так, G. Tsoulfas и соавт. (2009) описывают острый гепатит, хронический гепатит и ФХГ [7]. Напротив A.J. Demetris и соавт. (2009) классифицируют ХГС трансплантата как логичное развитие острого гепатита, также отдельно рассматривают ФХГ и в качестве самостоятельных вариантов течения выделяют плазмочитарный вариант гепатита С и перекрест гепатита С с острым и хроническим отторжением [8]. Мы полностью признаем нозологическую самостоятельность ФХГ, но считаем целесообразным противопоставить латентное течение гепатита его активной форме. У больных с активным прогрессирующим течением гепатита выделение острой фазы болезни затруднено, поскольку отсутствует период нормализации ФПП. У больных с латентным течением гепатита в ранние сроки после ОТП может наблюдаться эпизод кратковременного повышения активности АЛТ (острая фаза болезни).

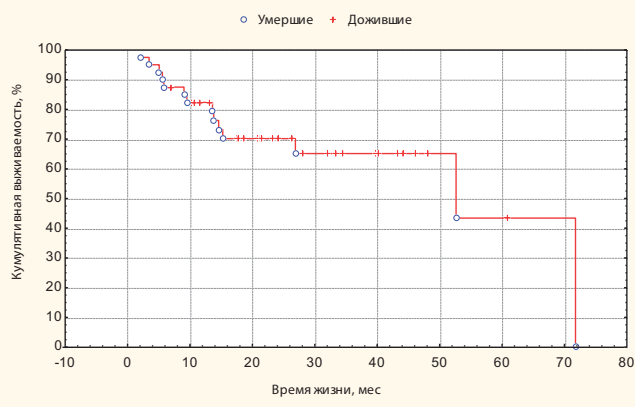
Острый гепатит обычно развивается через 2–6 мес после ОТП. При гистологическом исследовании ткани печени обычно находят умеренную лимфоцитарную инфильтрацию внутри долек с участка-

Течение и исходы возвратной HCV-инфекции при длительном наблюдении в зависимости от клинического варианта ее течения в первый год после ОТП

Исходы		ОВГ, латентное течение (n=11)	Активный гепатит (n=19)	Латентное течение (n=8)
Гистология 1 года после ОТП	ХГ со ступенчатыми некрозами	5/7*	10/15*	3/5*
	ЦП	2/7*	2/15*	1/5*
	ФХГ		2	
Активизация (обострение) гепатита после 1 года ОПП		3/6**		2/2**
Клиническая ремиссия после ПВТ		5/5	6/9	2/2
Ретрансплантация			1	
Смерть от печеночной недостаточности		1	3	

* Из числа подвергнутых биопсии;

** из числа наблюдавшихся более 2 лет.



Выживаемость реципиентов с возвратной HCV-инфекцией после 2 мес раннего послеоперационного периода

ми апоптоза гепатоцитов. По сообщениям некоторых авторов, относительно высокая вирусемия в этот период ($> 7 \log_{10}$ МЕ/мл) в сочетании с более серьезными гистологическими признаками активного гепатита обычно ассоциируется с быстрым развитием фиброза и цирроза трансплантата [9–11].

В отличие от иммунокомпетентных пациентов, у которых после эпизода острого гепатита в 15% случаев наблюдается спонтанное прекращение репликации HCV, у больных после ОТП такие ситуации крайне редки. В литературе приводятся 15 наблюдений спонтанного прекращения репликации HCV после ОТП [12]. Возвратная HCV-инфекция хронизирует практически в 100% случаев. Переход острого гепатита в хронический обычно наблюдается через 3–9 мес после ОТП одновременно с развитием Th1-типа приспособительного иммунного ответа на HCV, увеличением гетерогенности квазивида вируса и уменьшением вирусемии.

Раннее начало активного гепатита и длительное сохранение высоких показателей АЛТ, АСТ ассоциированы с быстрым прогрессированием фиброза печени и развитием цирроза трансплантата [13–15]. К важным результатам нашего исследования относится установление того факта, что латентное течение гепатита также может маскировать серьезное поражение печени. Гистологические проявления активного гепатита и фиброза печени к концу первого года после ОТП при латентном течении гепатита встречались не менее часто, чем при активном прогрессирующем течении. В нашем исследовании независимо от течения гепатита гистологические признаки цирроза к концу первого года после ОТП были выявлены у 19% больных. Согласно данным литературы прогрессирование фиброза в ранние сроки носит линейный характер, более быстрый, чем у иммунокомпетентных пациентов, который со временем приобретает характер экспоненциальный, что, в свою очередь, приводит к быстрому развитию декомпенсации болезни. Так, в течение первого года после установления диагноза цирроза трансплантата декомпенсация наблюдается

в 17–42% случаев, т. е. значительно чаще, чем у иммунокомпетентных пациентов (28% в течение 10 лет) [16,17]. Выживаемость больных с декомпенсированным циррозом трансплантата составляет 22% в течение года и 10% в течение 3 лет. Другая установленная нами важная особенность течения возвратной HCV-инфекции — трансформация латентного гепатита в активный у большинства пациентов при длительном наблюдении. Таким образом, нормальные показатели активности аминотрансфераз в первые месяцы после ОТП не могут служить поводом для отказа от проведения ПВТ.

Мы показали также, что характер течения гепатита С в первый год после ОТП зависит от наличия сопутствующей патологии трансплантата (в первую очередь HCV-инфекции и ОКО) и проведения пульс-терапии метилпреднизолоном. В отсутствие указанной патологии течение возвратной HCV-инфекции — латентное; при ее наличии часто развивается активный гепатит. Сообщения о взаимодействии между вирусами герпетической группы и HCV у больных после ОТП противоречивы. H.R. Rosen и соавт. (1997) изучили течение возвратной HCV-инфекции у 43 реципиентов, у 8 из которых наблюдалась CMV-инфекция [18]. В этой подгруппе больных наблюдались более высокие гистологические признаки активности гепатита и быстрее развивался ЦП. R.R. Razonable и соавт. (2002) изучали влияние β -герпесвирусов на течение возвратной HCV-инфекции у 92 реципиентов печени [19]. Авторы показали, что CMV-инфекция в субклинических и клинических формах независимо от других факторов риска ухудшала выживаемость трансплантатов и реципиентов. Инфекция вируса герпеса человека (HHV) 6-го типа не влияла существенно на прогноз пациентов. В группе больных с сочетанной HCV/CMV-инфекцией наблюдался более выраженный фиброз печени и более высокая вирусемия HCV, чем в группе больных с моноинфекцией HCV к 16-й неделе после ОТП. Другая группа исследователей [20] также выявила более тяжелый фиброз и более активный гепатит у больных с инфекциями CMV и HHV 6-го типа, несмотря на отсутствие корреляции между степенью вирусемии герпесвирусов и HCV. K.W. Burak с соавт. (2002) проспективно изучали влияние инфекции CMV на выживаемость трансплантатов и реципиентов в группе из 93 больных с возвратной HCV-инфекцией [21]. CMV-инфекция была обнаружена в 27% случаев. Тяжелая дисфункция трансплантата (цирроз, релистинг, ретрансплантация или смерть) наблюдалась значительно чаще в подгруппе больных с активной CMV-инфекцией (52% против 19,1%; $p=0,002$). Выраженный фиброз печени (стадия II и выше) к 4-му месяцу после ОТП также более часто наблюдался в подгруппе реципиентов с CMV-инфекцией (45% против 16,4%; $p=0,01$). Имеются и противоположные сообщения. Так, G. Nebbia и соавт. (2007) выявили гистологические признаки выра-

женного фиброза и цирроза трансплантата в 11% случаев к концу первого года после ОТП [22]. Причем гистологические признаки активности и фиброза не различались в группе CMV(+) и CMV(-)-реципиентов с возвратной HCV-инфекцией. А. Numa и соавт. (2007) не нашли различий в частоте и степени реактивации (виремии) вирусов герпетической группы (EBV, CMV, HHV 6-го типа) между группами реципиентов с возвратной HCV-инфекцией и перенесших ОТП по не связанным с HCV причинам [23].

Многие исследователи отмечают существенную корреляцию между лечением ОКО и тяжелыми формами гепатита С трансплантата. По данным исследования М. Charlton и Е. Seaberg, лечение ОКО увеличивает смертность реципиентов печени с возвратной HCV-инфекцией почти в 3 раза [24]. Согласно R. Sreekumar и соавт. (2000) лечение «пульсами» стероидов ОКО приводило к значительному увеличению виремии HCV в раннем посттрансплантационном периоде (7-й день — 4 мес после ОТП), а также коррелировало с более агрессивным течением гепатита и быстрым прогрессированием фиброза [25]. М. Prieto и соавт. (1999) сообщают, что частота ЦП после ОТП непосредственно связана с количеством эпизодов ОКО, леченного «пульсами» стероидов [26]. Частота развития ЦП через 5 лет после ОТП составила 50% в группе больных, перенесших 2 и более эпизодов ОКО. G. Testa и соавт. (2000) проанализировали ретроспективно 300 реципиентов печени с возвратной HCV-инфекцией и обнаружили, что гистологические признаки гепатита и фиброза коррелировали с множественными эпизодами ОКО, их лечением, числом резистентных к стероидам ОКО и кумулятивной дозой стероидов [14]. В ряде других работ [27, 28] также показано, что быстрое наступление цирроза трансплантата у больных с возвратной HCV-инфекцией было ассоциировано с повторными «пульсами» глюкокортикостероидов.

Особым вариантом течения возвратной HCV-инфекции является развитие ФХГ, который наблюдается у 2–9% реципиентов, перенесших ОТП в связи с ЦП в исходе гепатита С [29]. Этот вариант гепатита обычно наблюдается в течение первого года после ОТП, отличается особенно злокачественным течением и быстро приводит к потере трансплантата. Считается, что ФХГ обусловлен прямым цитопатическим действием HCV, которое отсутствует у иммунокомпетентных пациентов, но может проявляться при сверх-

высокой виремии ($> 30–50$ млн МЕ/мл) и низкой гетерогенности квазивида HCV. С гистологической точки зрения ФХГ характеризуется минимальной инфильтрацией, расширением портальных трактов за счет пролиферации протоков (без дуктопии) и фиброза, баллонной дистрофией гепатоцитов в центральной части долек [30]. С иммунологической точки зрения при ФХГ иммунный ответ преимущественно реализуется по Th2-пути, в противоположность обычному варианту течения хронического гепатита С, и лимфоциты в печени не имеют анти-HCV-специфичности [29]. Мы наблюдали развитие ФХГ у 2 реципиентов (5% больных анализируемой группы). В обоих случаях такому течению гепатита сопутствовали CMV-инфекция, пульс-терапия метилпреднизолоном. Интересно, что в обоих случаях генотип HCV был не 1, а 2 и 3 соответственно. Виремия составляла 7,1 и 8,3 $\log_{10}$ МЕ/мл. В обоих случаях ФХГ привел к потере трансплантата. После успешной ретрансплантации печени у 1 из наших пациентов уровень виремии снизился до 6 $\log_{10}$ МЕ/мл.

Заключение

Возврат HCV-инфекции после ОТП наблюдался у всех больных, у которых РНК HCV присутствовала в крови до операции. Характер течения возвратной HCV-инфекции в первый год после ОТП зависел от сопутствующей патологии трансплантата печени и ее лечения (CMV-инфекция, ОКО, «пульсы» глюкокортикостероидов). В отсутствие сопутствующей патологии трансплантата течение HCV-инфекции могло быть латентным в продолжение многих месяцев, при наличии сопутствующей патологии трансплантата быстро развивался активный прогрессирующий гепатит. Независимо от течения HCV-инфекции (латентное, активное) гистологические признаки серьезного поражения печени к концу первого года после ОТП наблюдались у 3/4 больных, причем в 19% случаев имел место формирующийся ЦП. У большинства (5, т. е. 63%, из 8) больных, у которых в первый год после ОТП течение возвратной HCV-инфекции было латентным, к концу 2-го года после ОТП развивался активный прогрессирующий гепатит, который в отсутствие эффективной ПВТ привел к смерти 2 (25%) из 8 больных, наблюдавшихся более 3 лет после ОТП. ФХГ наблюдался нами в 5% случаев возвратной HCV-инфекции и приводил к ретрансплантации печени или смерти пациентов.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Terrault N.A., Berenguer M. Treating hepatitis C infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2006; 12: 1192–204.
2. Gish R.G., Afdhal N.H., Dieterich D.T., Reddy K.R. Management of hepatitis C virus in special populations: patient and treatment considerations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 311–8.
3. Alter H.J., Seeff L.B. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 17–35.
4. Berenguer M., Prieto M., Rayon J.M. et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 2000; 32:852–8.
5. Berenguer M., Palau A., Fernandez A. et al.

- Efficacy, predictors of response, and potential risks associated with antiviral therapy in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2006; 12: 1067–76.
6. Thuluvath P.J., Krok K.L., Segev D.L. et al. Trends in post-liver transplant survival in patients with hepatitis C between 1991 and 2001 in the United States. *Liver Transpl* 2007;13: 719–24.
 7. Tsoulfas G., Goulis I., Giakoustidis D. et al. Hepatitis C and liver transplantation. *HIPPOKRATIA* 2009, 13, 4: 211–5.
 8. Demetris A.J. Evolution of Hepatitis C Virus in Liver Allografts. *Liver Transpl* 2009; 15: 35–41.
 9. Gane E.J. The natural history of recurrent hepatitis C and what influences this. *Liver Transpl* 2008;14 (suppl 2):36–44.
 10. Ramirez S., Perez-Del-Pulgar S., Forns X. Virology and pathogenesis of hepatitis C virus recurrence. *Liver Transpl* 2008;14 (suppl 2): 27–35.
 11. McCaughan G.W., Shackel N.A., Bertolino P., Bowen D.G. Molecular and cellular aspects of hepatitis C virus reinfection after liver transplantation: how the early phase impacts on outcomes. *Transplantation* 2009; 87: 1105–11.
 12. Haque M., Hashim A., Greanya E.D. et al. Spontaneous clearance of hepatitis C infection post-liver transplant: A rare but real phenomenon? A case report and review of the literature. *Ann Hepatol*. 2010; 9: 202–6.
 13. Pelletier S.J., Iezzoni J.C., Crabtree T.D. et al. Prediction of liver allograft fibrosis after transplantation for hepatitis C virus. *Liver Transpl* 2000; 6: 44–53.
 14. Testa G., Crippin J.S., Netto G.J. et al. Liver transplantation for hepatitis C: recurrence and disease progression in 300 patients. *Liver Transpl* 2000; 6: 553–61.
 15. Rosen H.R., Gretch D.R., Oehlke M. et al. Timing and severity of initial HCV recurrence as predictors of long-term liver allograft injury. *Transplantation* 1998; 65: 1178–82.
 16. Neumann U.P., Berg T., Bahra M. et al. Fibrosis progression after liver transplantation patients with recurrent hepatitis C. *J Hepatol* 2004; 41: 830–6.
 17. Baiocchi L., Angelico M., Petrolati A. et al. Correlation between liver fibrosis and inflammation in patients transplanted for HCV-liver disease. *Am J Transplant* 2008; 8: 673–8.
 18. Rosen H.R., Chou S., Corless C.L. et al. Cytomegalovirus viremia: risk factor for allograft cirrhosis after liver transplantation for hepatitis C. *Transplantation* 1997; 64:721–6.
 19. Razonable R.R., Burak K.W., van Cruysen H. et al. The pathogenesis of hepatitis C virus is influenced by cytomegalovirus. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 974–81.
 20. Humar A., Kumar D., Raboud J. et al. Interactions between cytomegalovirus, human herpesvirus-6, and the recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Am J Transplant* 2002; 2: 461–6.
 21. Burak K.W., Kremers W.K., Batts K.P. et al. Impact of cytomegalovirus infection, year of transplantation, and donor age on outcomes after liver transplantation for hepatitis C. *Liver Transpl* 2002; 8: 362–9.
 22. Nebbia G., Mattes F.M., Cholongitas E. et al. Exploring the bidirectional interactions between human cytomegalovirus and hepatitis C virus replication after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2007; 13: 130–5.
 23. Humar A., Washburn K., Freeman R. et al. An assessment of interactions between hepatitis C virus and herpesvirus reactivation in liver transplant recipients using molecular surveillance. *Liver Transpl* 2007; 13:1422–7.
 24. Charlton M., Seaberg E. Impact of immunosuppression and acute rejection on recurrence of hepatitis C: Results of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. *Liver Transpl Surg* 1999; 5(suppl): 107–14.
 25. Sreekumar R., Gonzalez-Koch A., Maor-Kendler Y. et al. Early identification of recipients with progressive histologic recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 2000; 32: 1125–30.
 26. Prieto M., Berenguer M., Rayon J.M. et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: Relationship with rejection episodes. *Hepatology* 1999; 29: 250–6.
 27. Zimmermann T., Otto C., Hoppe-Lotichius M. et al. Risk factors in patients with rapid recurrent hepatitis C virus-related cirrhosis within 1 year after liver transplantation *Transplant Proc*. 2009;41:2549–56.
 28. Bahra M., Neumann U.P., Jacob D. et al. Repeated steroid pulse therapies in HCV-positive liver recipients: significant risk factor for HCV-related graft loss. *Transplant Proc*. 2005; 37: 1700–2.
 29. Narang T.K., Ahrens W., Russo M.W. Post-liver transplant cholestatic hepatitis C: a systematic review of clinical and pathological findings and application of consensus criteria. *Liver Transpl*. 2010;16:1228–35.
 30. Wiesner R.H., Sorrell M., Villamil F. International Liver Transplantation Society Expert Panel. Report of the first International Liver Transplantation Society expert panel consensus conference on liver transplantation and hepatitis C. *Liver Transpl* 2003;9 (suppl 3): 51–9.